



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 74/2011 z dnia 22 sierpnia 2011 r.  
w zakresie zakwalifikowania leku Targin  
(oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum)  
jako świadczenia gwarantowanego**

*Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Targin (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum) jako świadczenia gwarantowanego wraz z umieszczeniem go:*

- 1. w „Wykazie leków i wyrobów medycznych przepisywanych chorującym na choroby zakaźne lub psychiczne oraz upośledzonym umysłowo, a także chorującym na niektóre choroby przewlekłe, wrodzone lub nabyte”, we wskazaniu: leczenie bólu u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane obciążenia trudnymi do kontrolowania zaparciami wywołanymi opioidami – wydawanego za opłatą ryczałtową;*
- 2. w „Wykazie leków podstawowych i uzupełniających” – jako leku uzupełniającego z 50% odpłatnością.*

*Warunkiem finansowania jest obniżenie ceny leku o ok. 30%.*

**Uzasadnienie**

Rada Konsultacyjna zauważa, że występowanie zaparć u chorych leczonych opioidami stanowi bardzo poważny problem kliniczny. Jednocześnie jednak Rada zwróciła uwagę, że analizy przedstawione przez podmiot odpowiedzialny nie w pełni odpowiadają rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu. Przedstawione materiały są wystarczające do stwierdzenia porównywalnej skuteczności przeciwbólowej oksykodonu skojarzonego z naloksonem do oksykodonu w monoterapii i niektórych innych opioidów, jak również wskazują na korzystny wpływ antagonistycznego komponentu leku (naloksonu) na łagodzenie zaparć wywołanych podawaniem oksykodonu oraz na opłacalność finansowania leku Targin w porównaniu do oksykodonu w monoterapii. Jednocześnie analizy nie pozwalają ocenić stosunku korzyści zdrowotnych i kosztów stosowania ocenianego leku w porównaniu do leczenia opioidami z jednoczesnym zastosowaniem dostępnego postępowania



przeciwzaparciowego, w tym leków przeczyszczających i(lub) podawania bromku metylalnaltreksonu (pozytywnie zaopiniowanego przez Radę Konsultacyjną w stanowisku z dnia 25 maja 2009 r.).

Rada pozytywnie opiniuje wniosek o umieszczenie produktu Targin w wykazach leków refundowanych ze względu na potwierdzoną skuteczność w leczeniu bólu nienowotworowego oraz nowotworowego (Rada miała na uwadze również dowody potwierdzające skuteczność oksykodonu w monoterapii w populacji pacjentów z bólami nowotworowymi) oraz wykazane działanie przeciwzaparciowe, natomiast ze względu na niewystarczające udokumentowanie opłacalności finansowania tego leku w zapobieganiu zaparciom (niewłaściwe komparatory) Rada uważa za właściwe znaczne obniżenie jego ceny.

### **Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie oceny raportu nr AOTM-OT-433-8.<sup>1</sup>

### **Problem zdrowotny**

Populacja docelowa obejmuje chorych z silnymi bólami, które mogą być właściwie leczone jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych (wnioskowana refundacja poprzez umieszczenie w wykazie leków uzupełniających). Dodatkowo podmiot odpowiedzialny proponuje wyodrębnienie subpopulacji, w której oceniany lek miałby być finansowany zgodnie z trybem refundacji leków stosowanych w chorobach przewlekłych - wskazanie: „leczenie bólu u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane obciążenia trudnymi do kontrolowania zaparciami wywołanymi opioidami”.<sup>1</sup>

Ból to doświadczenie czuciowe i emocjonalne odbierane subiektywnie jako nieprzyjemne, związane z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek.<sup>1,2</sup> Nowotwory wymieniane w literaturze jako najczęściej powodujące ból u chorych to rak trzustki, guz mózgu, chłoniaki, rak jelita i rak płuc. Ponadto kandydatami do leczenia opioidami są pacjenci z silnym bólem nienowotworowym, w tym z bólami pochodzenia mięśniowo-szkieletowego, neuralgią półpaścową, polineuropatią cukrzycową i algodystrofią (CRPS - *complex regional pain syndrome* - typu 1 i 2).<sup>1</sup>

Bóle nowotworowe to bóle towarzyszące jakimkolwiek procesom nowotworowym. Dotyczą one 75% osób z zaawansowaną chorobą nowotworową. W skali całego kraju oznacza to, że każdego roku leczenia przeciwbólowego wymaga 50-64 tys. chorych, u których rozpoznano nowotwór złośliwy. Ocenia się, że w Polsce żyje około 200 tys. osób wymagających leczenia z powodu bólów nowotworowych.<sup>1,2</sup>

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Badania Bólu wskazaniami do stosowania opioidów w leczeniu bólów nienowotworowych są: stały ból trwający dłużej niż 3 miesiące, nasilenie bólu określane na więcej niż 5 w wizualnej skali analogowej, nieskuteczność lub objawy niepożądane innych metod leczenia, w tym programu leczenia wielodyscyplinarnego oraz brak możliwości zastosowania innej terapii (np. chirurgicznej).<sup>1,3</sup> Według innych autorów opioidy mogą być także podawane, gdy ból ogranicza wykonywanie codziennych czynności i grozi utratą pracy.<sup>1,4</sup> Zgodnie z tzw. rekomendacjami amsterdamskimi leczenie bólu przewlekłego powinno być skierowane na przyczynę wywołującą ból, jednak, niezależnie od przyczyny, podstawowym celem w opiece nad chorym powinno być opanowanie objawów. Leczenie opioidami powinno być brane pod uwagę zarówno w przypadkach długotrwałych bólów neuropatycznych, jak i nocycyptywnych (najczęściej mięśniowo-szkieletowych), kiedy inne metody leczenia przeciwbólowego zawiodły.<sup>1,3</sup>

Oceniana technologia medyczna ma znaleźć zastosowanie w zapobieganiu i łagodzeniu zaparcí u pacjentów, którzy z powodu silnego bólu wymagają leczenia opioidami. Zaparcie stolca to zmniejszona częstość wypróżnień (<3 na tydzień) lub zgłaszane przez pacjenta objawy, tj.: trudności w oddawaniu stolca, oddawanie twardego stolca, oddawanie stolca z wysiłkiem, poczucie niepełnego

wypróżnienia. Ciężkie zaparcia występują, gdy częstość wypróżnień nie przekracza 2 na miesiąc. Zaparcia wywołane opioidami występują u ok. 70–90% chorych na nowotwory leczonych opioidami. Stanowią poważny problem kliniczny, ponieważ często są one oporne na leczenie objawowe, a u ok. 90% chorych powodują obniżenie jakości życia, pomimo, że w 2/3 przypadków są łagodne lub umiarkowane. W stosunku do występowania zaparć wywołanych opioidami nie obserwuje się rozwijania zjawiska tolerancji - nie mają one tendencji do ustępowania wraz z czasem stosowania opioidów, ale narastają.<sup>1,5,6</sup>

### Obecna standardowa terapia

Większość leków przeciwbólowych (analgetycznych) można zaliczyć do jednej z następujących grup: analgetyki nieopiodowe (paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne); słabe opioidy (wykazujące efekt pułapowy, stosowane w leczeniu słabego i umiarkowanego bólu: dihydrokodeina, kodeina, tramadol); silne opioidy (stosowane w leczeniu umiarkowanego i silnego bólu: morfina, fentanyl, oksykodon, metadon). Wyróżnia się także opioidy o nieustalonym miejscu w schemacie leczenia (buprenorfina). Na każdym etapie terapii można stosować leki uzupełniające (adiwantowe, koanalgetyki), które wzmagają efekt przeciwbólowy analgetyków, wykazują działanie przeciwbólowe w niektórych rodzajach bólu, redukują objawy nasilające odczuwanie bólu (np. przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe, glikokortykoidy).<sup>1,2</sup>

Ocenia się, że 70-90% chorych z bólami nowotworowymi może być skutecznie leczonych farmakologicznie. Światowym standardem takiego leczenia była trójstopniowa drabina analgetyczna WHO z 1986 r. Leki przeciwbólowe i ich dawki powinny się dobierać odpowiednio do natężenia bólu i ich skuteczności. Wśród licznych elementów strategii leczenia bólów nowotworowych, obejmujących m.in. rotację leków opioidowych w razie nasilania się działań niepożądanych i kojarzenie leków przeciwbólowych o różnych mechanizmach działania (np. analgetyki nieopiodowe z opioidami oraz o przedłużonym działaniu z preparatami o działaniu bezpośrednim) i przeciwbólowych z lekami uzupełniającymi, wymienia się również konieczność zapobiegania działaniom niepożądanym związanym z lekami przeciwbólowymi (przede wszystkim zaparciom) i ich leczenie.<sup>1,2</sup>

Leczenie zaparć wywołanych opioidami jest postępowaniem kompleksowym i obejmuje:

- profilaktykę, m.in. dietę, aktywność fizyczną, leki przeczyszczające i prokinetyczne (metoklopramid lub domperidon) oraz preparaty złożone z opioidu oraz antagonisty receptorów opioidowych (kategoria, do której należy technologia medyczna stanowiąca przedmiot niniejszej oceny);
- leczenie przyczyn odwracalnych, m.in. metylnaltrekson, gdy leczenie doustnymi lekami przeczyszczającymi nie przynosi efektu;
- leczenie objawowe wg trójstopniowej drabiny: I stopień - leki doustne: osmotyczne (laktuloza lub makrogol) i/lub pobudzające sploty nerwowe śluzówki jelita grubego (antranoidy lub polifenole); II stopień – leczenie doodbytnicze (czopki) lub metylnaltrekson; III stopień – procedury inwazyjne: wlewy doodbytnicze lub ręczne wydobicie stolca. II, a następnie III stopień leczenia jest wdrażany, gdy poprzednie sposoby leczenia okazały się nieskuteczne.<sup>1,5,6</sup>

Zaleca się łączenie leków osmotycznych i pobudzających. Możliwe jest kojarzenie terapii lekami doustnymi z lekami II stopnia drabiny lub z procedurami inwazyjnymi. W strategii leczenia zaparcia wywołanego opioidami należy rozważyć zamianę (rotację) opioidów, które wywołują zaparcie stolca w większym stopniu (morfina, oksykodon, hydromorfon) na opioid o słabszym efekcie zapierającym na stolec (fentanyl, buprenorfina, metadon).<sup>1,5,6</sup>

### Opis świadczenia

Produkt leczniczy Targin zawiera chlorowodorek oksykodonu i dwuwodny chlorowodorek naloksonu, w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (Grupa farmakoterapeutyczna - Oksykodon w połączeniach; Kod ATC: N02AA55).<sup>7-10</sup>

Oksykodon i nalokson wykazują powinowactwo do receptorów opioidowych kappa, mi i delta w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych (np. jelitach). Oksykodon działa jak agonista receptorów opioidowych i wywiera wpływ na łagodzenie bólu, wiążąc się z endogennymi receptorami opioidowymi w ośrodkowym układzie nerwowym. W przeciwieństwie do tego nalokson jest czystym antagonistą, oddziaływującym na wszystkie rodzaje receptorów opioidowych. Ze względu na metabolizm pierwszego przejścia, dostępność biologiczna naloksonu po podaniu doustnym wynosi <3%, co prawdopodobnie wyklucza oddziaływanie ogólnoustrojowe. Miejscowo, w jelitach, nalokson antagonizuje w sposób konkurencyjny zahamowanie czynności propulsyjnej jelit wywołane pobudzeniem receptora opioidowego przez oksykodon.<sup>7-10</sup>

Targin jest wskazany do stosowania w silnym bólu, „który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych” (zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego). Dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta. Maksymalna dawka dobową to 80 mg chlorowodoru oksykodonu + 40 mg chlorowodoru naloksonu.<sup>7-10</sup> Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o umieszczenie produktu leczniczego Targin w Wykazie leków i wyrobów medycznych przepisanych chorującym na choroby zakaźne lub psychiczne oraz upośledzonym umysłowo, a także chorującym na niektóre choroby przewlekłe, wrodzone lub nabyte, poziom odpłatności – ryczałt, a także w Wykazie leków podstawowych i uzupełniających – jako lek uzupełniający z 50% odpłatnością.<sup>1</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Wnioskodawca przedstawił systematyczny przegląd badań z randomizacją (RCT). Jako komparator dla oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z naloksonem (oksykodon+nalokson) wybrano oksykodon±placebo chociaż właściwym byłoby porównać Targin z oksykodonem w połączeniu z lekiem(ami) działającymi przeczyszczająco lub antagonizującymi działanie agonistów opioidowych na poziomie jelit. Oprócz tego wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie pomiędzy Targinem (oksykodon+nalokson) a innymi lekami opioidowymi w monoterapii (buprenorfina i fentanyl w postaci plastrów transdermalnych, morfina p.o. o kontrolowanym uwalnianiu), bez leków wpływających na zaparcia. Przedstawioną analizę efektywności klinicznej analitycy Agencji uznali za zgodną z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rada Konsultacyjna zwróciła natomiast uwagę na wątpliwości dotyczące prawidłowości wyboru komparatora – zdaniem Rady grupa kontrolna nie ujmowała (obok oksykodonu) leków obecnie stosowanych w leczeniu zaparć. Definicja populacji w przeglądzie systematycznym była zawężona w stosunku do populacji we wniosku refundacyjnym (kryteria włączenia obejmowały badania w populacji z bólem nienowotworowym i populacji „mieszanej”, pozostawiając poza zakresem wyszukiwania badania w populacji pacjentów z bólem nowotworowym). Do przeglądu włączono 1 RCT, w którym oksykodon+nalokson porównywano z placebo i 4 – dla porównania z oksykodonem w monoterapii.<sup>11-15</sup> Nie odnaleziono RCT porównujących oksykodon+nalokson z pozostałymi interwencjami, wobec czego przeprowadzono porównania pośrednie przez wspólny komparator – placebo.<sup>1</sup>

Skuteczność w uśmierzaniu bólu. W badaniu kontrolowanym placebo potwierdzono skuteczność przeciwbólową leku złożonego oksykodon+nalokson w populacji pacjentów cierpiących na bóle nienowotworowe (istotna statystycznie przewaga w punktach końcowych: zmniejszenie nasilenia bólu w skali BPI-SF ogółem oraz w podskalach dotyczących ostatnich 24 godzin przed pomiarem, zmniejszenie zużycia doraźnych leków przeciwbólowych, poprawa jakości życia w zakresie wpływu bólu na sen, częstość epizodów bólowych; brak statystycznie istotnych różnic pod względem ryzyka utraty pacjenta z badania z powodu nieskuteczności leczenia). W dwóch pojedynczych badaniach wykazano statystycznie istotną przewagę połączenia oksykodon+nalokson nad oksykodonem w monoterapii pod względem ogólnej oceny odpowiedzi na leczenie przez pacjenta jako „dobrej” lub „bardzo dobrej” [RR=1,42 (95% CI: 1,02; 1,99); NNT=6 (95% CI: 3; 37)] oraz średniego zużycia leków przeciwbólowych w ciągu pierwszych 28 dni terapii [WMD=0,2 (95% CI: 0,03; 0,37); wynik na granicy istotności statystycznej]. Wyniki pozostałych dwóch badań, jak również meta-analizy wyników w zakresie oceny nasilenia bólu nie wykazały istotnych różnic w skuteczności przeciwbólowej pomiędzy oksykodonem w monoterapii a oksykodonem z naloksonem. Zgodnie z przedstawionym

przez podmiot odpowiedzialny porównaniem pośrednim z fentanylem, leczenie oksykodonem z naloksonem istotnie częściej związane było z utratą pacjentów z badania spowodowaną nieskutecznością leczenia [OR=4,25 (95% CI: 1,04; 17,30)], co może wskazywać na antagonistyczne działanie naloksonu; nie wykazano istotnych różnic w skuteczności przeciwbólowej w pośrednim porównaniu z buprenorfiną; nie przedstawiono danych umożliwiających porównanie skuteczności analgetycznej ocenianej interwencji z morfiną.<sup>1</sup>

Skuteczność w zapobieganiu zaporciom związanym ze stosowaniem opioidu. Ryzyko wystąpienia zapań analizowano w 3 na 4 badaniach porównujących oksykodon+nalokson z oksykodonom w monoterapii (okres obserwacji: 12 tygodni) ale bez zastosowania środków przeczyszczających lub antagonisty receptora opioidowego. We wszystkich 3 badaniach ryzyko wystąpienia zaparcia było niższe u leczonych produktem złożonym oksykodon+nalokson, jednak tylko w jednym z nich różnica była istotna statystycznie. Wyniki przedstawionej meta-analizy wspomnianych wyników potwierdziły niewielki, lecz istotny statystycznie efekt zmniejszenia ryzyka zapań dzięki zastosowaniu skojarzenia oksykodon+nalokson zamiast oksykodonu w monoterapii [RR=0,53 (95% CI: 0,29; 0,97); NNT=34 (95% CI: 18; 448)]. Ponadto w pojedynczych badaniach uzyskiwano statystycznie istotne różnice pomiędzy lekiem złożonym a oksykodonom w monoterapii, na korzyść leku złożonego, pod względem: zmniejszenia przeciętnego nasilenia zapań ocenianego w skali BFI i PAC-SYM, zwiększenia prawdopodobieństwa zmniejszenia nasilenia zapań ocenianego w skali BFI (zmiana o co najmniej 12 i 40 pkt., w skali 0-100 punktów), zwiększenia średniej liczby wypróżnień i prawdopodobieństwa wypróżnienia, zmniejszenia prawdopodobieństwa stosowania środków przeczyszczających, zmniejszenia średniej liczby dni, w których stosowano środki przeczyszczające oraz wyższej oceny preferencji w zakresie tolerancji terapii w opinii pacjenta jak i badacza. W porównaniach pośrednich oksykodon+nalokson porównano pod względem częstości zapań z morfiną i fentanylem. W porównaniu z morfiną oceniany lek złożony powodował zaparcia istotnie rzadziej [OR=0,12 (95% CI: 0,03; 0,51)], natomiast różnica względem fentanylem nie była statystycznie istotna. Podstawowym brakiem tych wszystkich porównań była niewłaściwa grupa kontrolna, która nie ujmowała (obok oksykodonu) leków obecnie stosowanych w leczeniu zapań. Trudno ocenić wielkość korzystnego wpływu dodatku naloksonu do oksykodonu na występowanie zapań skoro w kontroli zastosowano wyłącznie oksykodon. Podmiot odpowiedzialny przedstawił również meta-analizę wyników z dwóch badań obserwacyjnych, stanowiących przedłużenie 2 badań RCT (łącznie 7 455 pacjentów; okres obserwacji 52 tyg. i 4 tyg.), zgodnie w którą częstość zapań u leczonych oksykodonom z naloksonem oszacowano na 29,4%. Agencja zwróciła uwagę, że do faz przedłużonych badań kwalifikowano wyłącznie pacjentów, którzy wykazali odpowiedź na leczenie w dostosowanej dla nich dawce.<sup>1</sup> Wątpliwości budzi zasadność uśrednienia w ramach meta-analizy wyników obserwowanych w tak rozbieżnych okresach obserwacji, jak 4 i 52 tygodnie.

W raporcie oceniającym analizę efektywności klinicznej Agencja zwróciła uwagę na nieprzedstawienie przez podmiot odpowiedzialny dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo opiniowanego leku w populacji chorych z bólami nowotworowymi (tylko jedno z badań porównujących oksykodon+nalokson z aktywnym komparatorem uwzględniło tę grupę pacjentów i stanowili oni zaledwie 2,5% badanej próby), jak również niewystarczająco precyzyjną analizę zasadności wykonania przedstawionych porównań pośrednich (brak zestawień tabelarycznych umożliwiających ocenę różnic w charakterystyce badań wykorzystanych w porównaniach pośrednich, jak również brak zalecanej w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych wszechstronnej interpretacji wyników porównań pośrednich, z opisem ograniczeń i analizą wrażliwości). W związku z opisanym uchybieniem nie można wykluczyć, że różnice wykazane w porównaniach pośrednich wynikają z różnic pomiędzy poszczególnymi badaniami pierwotnymi w zakresie charakterystyki prób (np. proporcji pacjentów z bólem nowotworowym), postępowania (np. stosowania innych leków przeciwwzaporciowych), czy też metodyki oceny wyników.<sup>1</sup>

W opinii Rady Konsultacyjnej analizy przekazane przez producenta powinny zawierać porównanie opiniowanego leku ze standardowo stosowanym leczeniem przeciwwzaporciowym (stosowanym jednocześnie z opioidami) – przedstawione analizy skoncentrowane są na udokumentowaniu efektu

analgetycznego, ignorując wagę wykazania efektu zapobiegania zaparciom, przez co nie umożliwiają pełnej, właściwej oceny ewentualnych dodatkowych korzyści zdrowotnych, mających wynikać z włączenia leku Targin do istniejącej praktyki. Rada uważa również za wskazane poddanie analizie czasu trwania przeciw-zapierającego działania leku Targin, ze względu na krótki czas półtrwania naloksonu po podaniu parenteralnym (czas półtrwania po podaniu doustnym na pewno nie będzie dłuższy).

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii (2009), dotyczącymi leczenia bólów nowotworowych, kojarzenie leków agonistycznych z antagonistami lub częściowymi agonistami nie ma dobrze udokumentowanych zastosowań i nie jest zalecane.<sup>2</sup> Również w wytycznych *American Pain Society* i *American Academy of Pain Medicine* (2009) nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać stosowanie doustnych antagonistów receptorów opioidowych w celu zapobiegania lub leczenia zaparć związanych z opioidami u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym. Pozytywne zalecenia względem stosowania połączenia oksykodon+nalokson wydały natomiast *Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee* (2009; do stosowania w ramach podstawowej opieki zdrowotnej w leczeniu pacjentów z silnym bólem i uporczywymi zaparciami związanymi ze stosowaniem opioidów, pomimo regularnej terapii środkami przeczyszczającymi) oraz *Middle East Cancer Consortium* (2010; w leczeniu pacjentów z umiarkowanym i silnym bólem nowotworowym). O produkcie leczniczym Targin/Targinact wspominają ponadto wytyczne: *British Journal of Haematology* (2011; dotyczące szpiczaka mnogiego), *Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine* (2010) oraz Grupy Roboczej Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej (2009), jako o nowym rozwiązaniu, które daje podobny efekt do oksykodonu z poprawą w zakresie wypróżnień.<sup>1</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Targin stosowanie oksykodonu skojarzonego z naloksonem związane jest z częstym występowaniem bólu brzucha, zaparć, biegunki, suchości w jamie ustnej, niestrawności, wymiotów, nudności i wzdęć z oddawaniem wiatrów, świądu, reakcji skórnych i pocenia się, zespołu z odstawienia leku, uczucia gorąca lub zimna, dreszczy, stanów osłabienia, zmniejszenia ciśnienia krwi, zawrotów głowy i bólu głowy, zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego, zmniejszenia lub utraty apetytu, zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i niepokoju ruchowego. Bardzo rzadko obserwowano występowanie depresji oddechowej.<sup>7-10</sup>

Ze względu na docelowe zastosowanie ocenianego leku w profilaktyce przeciwwzaparciowej, szczegółowe wyniki analiz w zakresie ryzyka zaparć przedstawiono w sekcji dotyczącej efektywności klinicznej.

Z przedstawionego przeglądu systematycznego wynika, że leczenie oksykodonem+nalokson: istotnie zmniejsza ryzyko zawrotów głowy w porównaniu z oksykodonem w monoterapii; nie zmienia istotnie ryzyka zgonu w porównaniu z placebo; nie zmienia istotnie ryzyka zgonu, wystąpienia działań niepożądanych ogółem, wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, jak również wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych, takich jak nudności, wymioty, zawroty głowy, ból głowy lub zmęczenie w porównaniu z buprenorfiną (porównanie pośrednie); nie zmienia istotnie ryzyka ciężkich działań niepożądanych, biegunki, wymiotów, bólu głowy i zmęczenia w porównaniu z morfiną (porównanie pośrednie); nie zmienia istotnie ryzyka zgonu, ciężkich działań niepożądanych i bólu głowy w porównaniu z fentanylem (porównanie pośrednie). Ponadto wyniki przedstawionych porównań pośrednich sugerują, że stosowanie oksykodonu w skojarzeniu z naloksonem wiąże się z istotnie niższym ryzykiem nudności i zawrotów głowy w porównaniu z leczeniem morfiną i fentanylem oraz niższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem i wymiotów w porównaniu z fentanylem – Agencja zgłosiła jednak zastrzeżenia, poddające w wątpliwość wiarygodność wyników cytowanych porównań pośrednich.<sup>1</sup>

Wg przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny meta-analizy wyników z dwóch badań obserwacyjnych (przedłużenie 2 RCT; łącznie 7 455 pacjentów) zdarzenia niepożądane po podaniu

oksykodonu skojarzonego z naloksonem obserwowano u 24% leczonych (ciężkie – u 3%) a zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem – u 8,2% leczonych (ciężkie – 0,9%). Najczęściej odnotowywano zaburzenia gastryczno-jelitowe (31,4%), infekcje i infestacje (29,2%), zaparcia (29,4%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (28,7%), uczucie pełności (25,7%), utratę apetytu (24,8%) oraz zawroty głowy (23,2%).<sup>1</sup>

W analizach przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny nie rozpatrzono możliwości antagonizowania efektu przeciwbólowego oksykodonu przez wchłaniający się (ok. 3%) nalokson.

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę użyteczności kosztów stosowania produktu leczniczego Targin w porównaniu z monoterapiami oksykodonem w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, morfiną (tabletki o kontrolowanym uwalnianiu), fentanylem (system transdermalny) oraz analizę minimalizacji kosztów w porównaniu z buprenorfiną (system transdermalny) w populacji pacjentów z bólem nienowotworowym. Analizy wykonano z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, w horyzoncie 52 tygodni, z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych (koszty porównywanych leków i koszty leczenia działań niepożądanych). Analizy użyteczności kosztów oparto na różnicach efektywności klinicznej w zakresie częstości zaparć, nudności i wymiotów (w przypadku porównań z morfiną i fentanylem – na podstawie porównań pośrednich); porównywanych interwencji nie różnicowano pod względem skuteczności analgetycznej. Odsetek pacjentów z zaparciami wyznaczona na podstawie wskaźnika BFI. Wykorzystano model Markowa, w którym uwzględniono trzy stany: „zaparcia i nudności/wymioty”, „zaparcia” oraz „bez zaparć” (stan pochlaniający). Poszczególnym stanom zdrowia przypisano użyteczność, na podstawie wartości określonych poprzez systematyczny przegląd piśmiennictwa.<sup>1</sup> Analizę ekonomiczną przedstawioną przez podmiot odpowiedzialny uznano za zgodną z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej, wskazano jednak na liczne uchybienia metodyczne. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił analizy ekonomicznej dla populacji z bólami nowotworowymi.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami, leczenie bólu nienowotworowego produktem Targin w horyzoncie 52 tygodni związane jest z uzyskaniem dodatkowego 0,04 roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) w porównaniu z oksykodonem, 0,075 QALY w porównaniu z leczeniem morfiną, 0,06 QALY w porównaniu z fentanylem i jest jednocześnie bardziej kosztowne od leczenia wymienionymi komparatorami, o – odpowiednio – ██████ zł, ██████ zł i ██████ zł. Koszt uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) przy stosowaniu leku Targin zamiast oksykodonu w monoterapii oszacowano na ██████ zł; zamiast morfiny o kontrolowanym uwalnianiu – ██████ zł. i zamiast fentanylem (system transdermalny) – ██████ zł. Wymienione wartości ICUR spełniają kryterium opłacalności terapii (przy progu opłacalności równym trzykrotności PKB *per capita*). Prawdopodobieństwo opłacalności terapii lekiem Targin oszacowano w probabilistycznej analizie wrażliwości na ok. 80% w porównaniach z oksykodonem w monoterapii i fentanylem oraz na ok. 90% w porównaniu z morfiną. Zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów średni koszt terapii lekiem Targin jest wyższy o ██████ zł. od kosztu leczenia buprenorfiną.<sup>1</sup>

Agencja zwróciła uwagę, że horyzont czasowy analiz nie jest wystarczająco długi do oceny kosztów i wyników zdrowotnych w populacji pacjentów z bólem przewlekłym, ponadto w oszacowaniach pominięto koszty niektórych leków stosowanych w analizowanym wskazaniu, w szczególności nie uwzględniono kosztów farmakoterapii zaparć, co uniemożliwia wiarygodne oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów włączenia wnioskowanego leku do aktualnej praktyki klinicznej (w analizie wrażliwości uwzględniono koszty farmakologicznego leczenia zaparć w bardzo ograniczonym zakresie). W modelu przyjęto odbiegające od rzeczywistej praktyki klinicznej założenie o braku możliwości zmiany opioidu w horyzoncie czasowym analizy (również w przypadku utrzymujących się, ciężkich działań niepożądanych). Nie przedstawiono zestawienia kosztów i konsekwencji.<sup>1</sup>

Rada Konsultacyjna zwróciła uwagę na brak w analizie ekonomicznej porównania z właściwą praktyką kliniczną, do której należy profilaktyka i leczenie zapań (niewłaściwy dobór komparatorów), w związku z czym precyzyjna ocena współczynników efektywności kosztów w oparciu o przedstawione materiały nie jest możliwa; rzeczywiste wartości ICUR mogą być wyższe od oszacowanych w analizach.

Przedstawioną przez podmiot odpowiedzialny analizę wpływu na system ochrony zdrowia uznano za zgodną z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej. Analizę przeprowadzono dla scenariusza, w którym produkt Targin objęty będzie całkowitą refundacją (podczas posiedzenia Rady Konsultacyjnej przedstawiono również wyniki dla opcji z odpłatnością ryczałtową) dla pacjentów z chorobą nowotworową oraz refundacją 50% w pozostałych wskazaniach (ból o innej etiologii). Inkrementalny wzrost wydatków płatnika publicznego oszacowano na █████ zł w 2011 r. do █████ zł w 2015 r, a wydatki pacjentów miałyby ulec zmniejszeniu. Z analizy wrażliwości wynika, że największy wpływ na wyniki wywierają założenia odnoszące się do przejmowania udziałów w rynku opioidów przez Targin. W najbardziej konserwatywnym z przedstawionych wariantów prognozowane inkrementalne wydatki NFZ były wyższe od oszacowań uzyskanych w podstawowym wariantcie analizy o █████ zł w 2011 i o █████ zł w 2015; w tym wariantcie skutkiem uwzględnienia w wykazach leków refundowanych produktu Targin jest również wzrost wydatków pacjentów.<sup>1</sup>

Odnaleziono trzy negatywne i dwie pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania oksykodonu skojarzonego z naloksonem ze środków publicznych. W negatywnych rekomendacjach, z których wszystkie dotyczyły stosowania oksykodonu z naloksonem w populacji rejestracyjnej (leczenie silnego bólu, który może być właściwie leczony jedynie opioidami), powoływano się na niepewną korzyść kliniczną i brak przekonującej analizy ekonomicznej (SMC, 2009), ograniczenia i niepewność związane z danymi dotyczącymi użyteczności stanów zdrowia oraz dwukrotnie wyższą cenę oksykodonu z naloksonem od ceny oksykodonu (NCPE, 2010; decyzję zmieniono na pozytywną po zmianie ceny leku), brak kontrolowanych badań klinicznych potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność tego leku u pacjentów z nowotworami i/lub pacjentów z przerzutami do wątroby, brak badań umożliwiających porównanie z innymi opioidami, jak również z jednoczesnym stosowaniem opioidów i środków przeczyszczających oraz brak danych klinicznych z dłuższego okresu obserwacji niż 4 tygodnie, które mogą być istotne, jeżeli produkt miałaby znaleźć zastosowanie w leczeniu bólu przewlekłego (ELMMB, 2009 i 2011). Pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ocenianego leku wydała australijska agencja PBAC (2010), na podstawie akceptowalnego stosunku ceny do dodatkowej korzyści zdrowotnej oraz *Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee* (2009).<sup>1</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, a przede wszystkim mając na uwadze dobro pacjenta, Rada Konsultacyjna, pomimo dużych braków w przedstawionych analizach, przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Prof. dr hab. n. med. Rafał Suwiński  
Wiceprzewodniczący Rady Konsultacyjnej



## Piśmiennictwo

1. Raport „Targin® (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu) w leczeniu silnego bólu, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Ocena raportu ws. oceny leku lub wyrobu medycznego” nr AOTM-OT-433-8. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, sierpień 2011 [z uwzględnieniem erraty do raportu nr AOTM-OT-0433-8]
2. Jarosz J, Hilgier M, Kaczmarek Z, de Walden-Gałuszko K. Leczenie bólów nowotworowych. W: Krzakowski M. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica: Gdańsk, 2009.
3. Jarosz J. Standardy postępowania w bólu przewlekłym. *Przew Lek* 2008; 1: 158-161.
4. Dobrogowski J, Wordliczek J, Przeklasa-Muszyńska A. Zastosowanie silnie działających opioidów w leczeniu bólu nienowotworowego. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2007, 1, 2, 43-48.
5. Leppert W, Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A, Jarosz J, Pyszkowska J, Stachowiak A. Postępowanie u chorych z zaparciem stolca w medycynie paliatywnej – zalecenia Grupy Roboczej Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. *Medycyna Paliatywna* 2009; 1: 1–10.
6. Dzierżanowski T, Jarosz J. Zaparcia u chorych leczonych opioidami. *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5, 2: 47–54.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Targin, 10 mg+5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.
8. Charakterystyka produktu leczniczego Targin, 20 mg+10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.
9. Charakterystyka produktu leczniczego Targin, 40 mg+20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.
10. Charakterystyka produktu leczniczego Targin, 5 mg+2,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.
11. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society.* 2008; 9(12):1144-1154.
12. Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2009; 10(4):531-543.
13. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *European Journal of Pain (London, England).* 2009; 13(1):56-64
14. Nadstawek J, Leyendecker P, Hopp M, et al. Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain. *International Journal of Clinical Practice.* 2008; 62(8):1159-1167
15. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Current Medical Research and Opinion.* 2008; 24(12):3503-3512